FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 N°

THÈSE

644

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

André HIRSCHBERG
Ancien Interne de Saint-Lazare
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né à Paris, le 11 novembre 1899

Les Rapports Azoturiques et leur Valeur dans l'Exploration de la Fonction Uréogénique du Foie

---

Président de thèse : M. le Professeur TIFFENEAU

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV^e^)

LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIERE.
Histologie	BRANCA.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRÉ.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ECALLE.

Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie médicale	FOIX.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Obstétrique	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MOCQUOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie médicale	RIBIERRE.
Physiologie	RICHET Fils.
Pathologie médicale	TANON.
Obstétrique	VAUDESCAL.
Histologie	VERNE.
Pathologie médicale	VILLARET.
Ophtalmologie	VELTER.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERER.

IV. AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale	LERI.
Clinique médicale	LŒPER.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

Par déclaration en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE

de

Jules OPPERT (1825-1905)
Membre de l'Institut
Professeur au Collège de France
MON GRAND-PERE

Rubens HIRSCHBERG (1859-1920)
Docteur en Médecine

MON PERE

Enlevé prématurément à mon affection. Engagé volontaire durant la guerre, il est mort à la tâche. Sa vie peut me servir d'exemple, car sa science, sa probité médicale et son grand cœur l'ont fait aimer de tous ceux qui le connurent, parents, amis et clients.

A MA MERE

Humble témoignage d'affection profonde.

A MON FRERE

Le Docteur Fernand HIRSCHBERG

Gratitude et affection.

A MON AMI

Monsieur André RHEIMS

En fidèle affection.

A MON ONCLE

Le Docteur Edouard OPPERT

En amitié.

A Monsieur le Professeur TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie

à la Faculté de Médecine de Paris

Avec nos remerciements pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A NOTRE MAITRE

Le Professeur agrégé Noël FIESSINGER
Médecin des Hôpitaux

Qu'il soit assuré de trouver ici l'humble témoignage de notre admiration, de notre respect et de notre affection. Maître unique, il sût nous inspirer l'amour de la médecine. Il nous a guidé, conseillé au cours de toutes nos études. Nous lui devons d'avoir pu mener à bien ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

1919-1920. — *M. le Professeur Albert ROBIN.*
1920-1921. — *M. le Docteur LAUBRY.*
1921-1922. — *M. le Docteur BAUDET.*
1922-1923. — *M. le Docteur N. FIESSINGER, agrégé*
1923. — *M. le Docteur Jules RENAULT.*
1923. — *M. le Docteur H. DUFOUR.*
1924-1925. — *M. le Docteur PAGNIEZ.*
1925. — *M. le Docteur MILHIT.*
1925. — *M. le Docteur HUDELO.*
1925. — *M. le Docteur DUPUY-DUTEMPS.*
1926. — *M. le Docteur HEITZ-BOYER.*

A MES MAITRES DE SAINT-LAZARE

MM. les Docteurs EMERY, Cl. SIMON et LEVY-BING.
A M. le Docteur MORIN

MEIS ET AMICIS

APERÇU PHYSIOLOGIQUE

L'étude de la nutrition azotée, a pour but de suivre dans leurs destinées, les divers fragments de la molécule protéique jusqu'à sa dégradation complète. La chimie nous apprend, que la molécule des matières protéiques, est essentiellement constituée par une association d'acides aminés dont les uns appartiennent à la série grasse, d'autres à la série aromatique (benzénique), d'autres enfin aux séries éthéro-cycliques.

Les matières protéiques sont les constituants essentiels des tissus, elles constituent notre aliment le plus important. Un adulte en détruit par jour de 50 à 100 grammes, et souvent daavntage, qu'il conduit jusqu'à l'état d'eau d'acide carbonique et de produits azotés divers (urée ammoniaque).

Dans la dégradation progressive qui conduit de l'albumine jusqu'à ces déchets il y a, vraisemblablement, toute une série d'étapes.

Des expériences ont montré que, dans sa descente progressive vers les déchets les plus simples, la molécule protéique se rompt au même point de soudure et fournit d'abord les mêmes fragments que sous l'action des réactifs in vitro.

Ce n'est donc pas dans le seul but de l'intérêt chimique qu'il convient de connaître d'une façon parfaite tous ces fragments, mais l'étude et la connaissance de toute cette dégradation est indispensable à l'étude de la nutri-

tion azotée, car en regardant attentivement les différentes étapes de cette dégradation azotée, nous arrivons à établir la destinée et l'utilité de chaque fragment de l'aliment protéique. Dans l'étude des troubles de la nutrition, il faudra rechercher si les fragments normaux ont été remplacés par d'autres, ou s'ils ont été soit déviés, soit arrêtés dans leur dégradation. Cette dégradation répond à une nécessité de l'organisme, prouvée par les expériences dans le domaine biologique. Selon la formule d'Hugoulencq, la digestion des protéiques n'est pas seulement une opération d'absorbtion des aliments mais c'est un *broyage moléculaire, première étape d'une reconstruction qui, de produits étrangers inaptes à entrer dans l'édifice organique, fera des matériaux spécifiques, c'est-à-dire adaptés à l'espèce considérée.*

Ainsi en étudiant la dégradation des acides aminés constituants, nous posons d'une manière plus simple du point de vue expérimental, la question si complexe de la désassimilation, après avoir passé par le stade de polypeptides puis d'acides aminés de plus en plus simples, nous arrivons à des produits de dédoublement avec formation possible de produits de réduction. Du fait de certaines putréfactions bactériennes, il pourra se former des alcaloïdes de putréfaction tel que des *ptomaines* et des *leucomaines.*

La Désamination. — Opération qui succède à ces réactions de dédoublement consiste dans le fait que les acides aminés résultants du dédoublement des protéiques perdent leur groupe NH^2 sous la forme d'ammoniaque. Habituellement cette désamination se fait par oxydation avec formation d'acides cétoniques correspon-

dants. L'ammoniaque ainsi libérée donnera de l'urée pendant que la dégradation des acides aminés se continuera selon un rythme toujours identique, rythme parfois interrompu par suite d'une opération de reconstruction. On voit parfois un acide désaminé fixé de l'ammoniaque et remonté par synthèse au niveau de l'acide aminé primitif. Si certains produits intermédiaires de la dégradation des matières protéiques dans l'organisme nous échappent, nous connaissons mieux du fait que nous pouvons les saisir aisément dans l'urine, les derniers produits auxquels aboutit ce travail et parmi les déchets azotés l'urée, l'ammoniaque nous intéresseront tout particulièrement.

Le rôle du foie dans le métabolisme des protéiques que nous venons d'essayer de schématiser est prépondérant. Son rôle est d'ailleurs complexe et on commence à discerner, grâce aux connaissances apportées par la médecine expérimentale et grâce aux progrès incessants de la chimie moderne, la part qui revient au foie dans la fixation, dans la transformation et dans l'utilisation des protéiques. C'est à la perfection que tend le travail du foie. Il cherche à tirer des matières protéiques le plus grand rendement nutritif avec la moindre toxicité des déchets. Le foie peut fixer des albumines au niveau de son parenchyme, mais son rôle apparaît beaucoup plus important dans la transformation des matières protéiques.

Nous avons étudié comment durant la traversée digestive sous l'effet de diastases, pepsine, trypsine et erépsine, les albumines alimentaires sont dissoutes. La dégradation de la molécule protéique aboutit à la forma-

tion d'acides aminés dont les molécules beaucoup plus petites traversent la paroi intestinale. Certains auteurs (Folin et Donald, Van Slike), admettent qu'à ce moment ces amino-acides passeraient dans le sang et arriveraient aux tissus musculaires ou autres qui constitueraient de véritables *magasins de réserve*. Toute la totalité de ces amino-acides ne serait pas utilisée et une partie constituant l'excès reviendrait par retour au foie. A ce moment cet organe les transformerait en urée. Mais la molécule protéique parvient également sous forme de polypeptides, c'est-à-dire en *n* molécules d'acides aminés soudées ensemble. Quelque soit le volume de cette molécule protéique, le résultat au niveau de la cellule hépatique est le même : la *désintégration avec formation de l'urée*. D'ailleurs le rôle du foie en tant que destructeur des acides aminés et en tant qu'élaborateur d'urée est considérable. Son activité a été mise très bien en évidence au cours de différentes expériences.

Ainsi, après une injection intraveineuse d'acides aminés, ceux-ci disparaissent complètement du foie au bout de quelques instants, alors qu'ils sont encore très abondants dans les muscles et les autres organes trois ou quatre heures après. Dès la pénétration dans le sang, cette destruction des acides aminés se produit. On a constaté, à la suite de différentes recherches, que l'urée du sang augmente dès que les aliments sont dans le duodénum (Donald, Van Slike).

Nous rappellerons schématiquement les différentes opérations de désintégration que subissent les acides aminés au niveau du foie.

Ils perdent leur groupe NH_2 sous forme d'ammonia-

que, par oxydation ils restent le plus souvent de cette opération un acide cétonique. Classiquement, on pensait que seul le foie était capable de parfaire cette désamination. Pour d'autres auteurs plus récents (Folin et Denis), les tissus seraient capables de produire cette désamination et d'aller dans la désintégration jusqu'à l'urée. Enfin, une troisième étape va transformer les acides cétoniques et l'ammoniaque. L'acide cétonique par oxydation va perdre un maillon carboné et va se transformer en un acide qui est un corps acétonique. Normalement, ces acides acétoniques sont brûlés dans le foie et dans les tissus, quant à l'ammoniaque, la transformation va aboutir à l'urée. Mais l'urée dans l'organisme n'est pas immédiatement urée à partir de l'ammoniaque. Il se produit certaines combinaisons chimiques qui sont, comme le précurseur, soit médiat, soit immédiat de l'urée. De là, à partir de l'ammoniaque, la formation de carbonate d'ammoniaque (l'ammoniaque se combinant en partie au gaz carbonique, qui est le terme ultime de l'oxydation d'un grand nombre d'acides organiques). Par perte d'emblée de deux molécules d'eau, le carbonate d'ammoniaque donnerait directement naissance à l'urée. D'autres auteurs pensent que le précurseur immédiat de l'urée serait le carbamate d'ammoniaque qui serait le produit de déshydratation intermédiaire entre le carbonate d'ammoniaque et l'urée.

D'ailleurs, une chose est certaine quelle que soit la théorie admise, c'est que les sels ammoniacaux, surtout les sels acides organiques, sont transformables en urée dans l'économie. La démonstration en a été faite au cours de différentes expériences. Dans tous les cas, le

point d'aboutissement des différentes dégradations des protéïnes visent au terme azoté le plus simplifié, le plus parfait, et le moins toxique : *l'urée*.

Une relation certaine existe entre l'ammoniaque et l'urée, et cette relation peut être prise dans une certaine mesure en considération afin d'étudier la valeur fonctionnelle du foie. Il est intéressant d'étudier, à l'aide de certains coefficients, l'activité plus ou moins grande, et partant plus ou moins efficace du foie dans le métabolisme des corps protéiques.

Faisons d'ailleurs dès maintenant une réserve qui nous servira de critique quand nous étudierons la valeur des coefficients proposés jusqu'à ce jour. Récemment, des découvertes ont montré que le rein est capable dans certaines conditions d'éliminations acides de dissocier l'urée pour en libérer de l'ammoniaque qui lui sert à alcaliniser ces acides sans diminuer le taux de la réserve alcaline du sérum. Il est certain que l'ammoniaque urinaire, dans ce cas, n'est pas un ammoniaque non uréifié, mais un ammoniaque provenant de l'urée. La formule classique de l'uréogénie hépatique n'en est pas moins pour cela exact.

Enfin, il convient de savoir, ainsi que l'a montré R. Fosse, que l'urée ne se forme pas seulement par oxydation des protéïques. Elle peut prendre naissance dans l'oxydation en présence de l'ammoniaque des autres principes carbonés contenus chez des êtres vivants : la glycérine constituant des corps gras, les hydrates de carbone, glycose lévulose, saccharose, dextrine, inuline, amidon, cellulose, ainsi que leur générateur : l'aldéhyde formique.

Ainsi donc, nous avons vu que le stade ultime de l'activité transformatrice du foie est l'urée, corps azoté le plus facilement éliminable et le moins toxique, but idéal vers lequel vise le travail de la cellule hépatique. Nous avons étudié les transformations successives suivies qui, partant des amino-acides, produits de l'élaboration intestinale, sont transformés en ammoniaque et en corps cétoniques.

Ceux-ci sont brûlés dans nos tissus, et l'ammoniaque se transforme en urée.

Il sera donc intéressant de rechercher dans les urines ces différents produits constituant les déchets azotés afin de pouvoir formuler des conclusions intéressantes sur l'état fonctionnel du foie, dans la mesure où nous pourrons apprécier un trouble de la fonction uréogénique.

Une insuffisance hépatique produira dans les urines une *augmentation de l'ammoniaque* (une partie peut-être qui n'a pas été transformée en urée, l'autre partie d'origine rénale et destinée à saturer les acides éliminés), *la diminution de l'urée* (l'ammoniaque n'étant pas transformée en urée), *l'apparition de corps acétoniques* qui n'ont pas été brûlés, ou *d'amino-acides* qui n'ont pas été détruits.

Normalement, chez un individu mis au régime mixte, l'urine contient de 0,40 à 1 gramme d'ammoniaque par 24 heures, étant donné ce que nous avons exprimé plus haut, nous verrons l'augmentation de cette ammoniaque en cas d'insuffisance hépatique. Une réserve doit être faite tout aussitôt, car l'augmentation de l'ammoniaque urinaire est souvent une conséquence de l'acidose. En effet, la dégradation des protéines donne naissance à

des quantités appréciables d'acides, variables avec les quantités d'albumine ingérée et qui, automatiquement par un mécanisme anti-acide, sont neutralisées par des quantités identiques d'ammoniaque.

En fait, l'ammoniurie n'est la conséquence d'un trouble que dans les grandes insuffisances, mais il faut que le prélèvement des urines ait été fait à l'abri de toute fermentation, ce qui rend difficile l'exploration des urines de 24 heures. Nous insisterons dès maintenant sur la nécessité pour toutes les recherches que nous avons faites de se mettre à l'abri de toute fermentation urinaire et de faire un prélèvement des urines dans des conditions particulières que nous indiquerons lorsque nous aborderons ce chapitre. *Les examens doivent être répétés de deux heures en deux heures sur des urines fraîches.*

En fait, il y a une ammoniurie qui est due à l'acidose, mais il y en a incontestablement une due à l'insuffisance uréogénique, comme le prouvent certaines observations de M. Labbé, relatant une insuffisance hépatique grave avec ammoniurie sans acidose.

L'étude de l'abaissement global de l'urée urinaire ne pourra exprimer que dans des cas exceptionnels l'insuffisance hépatique, car normalement rien n'est aussi variable que ce chiffre, et ses oscillations ne possèdent aucune valeur intrinsèque pour juger de l'activité uréogénique du foie. Pour que l'attention soit mise en éveil, il faudra des chiffres particulièrement impressionnants. Ainsi, dans l'ictère grave, on peut voir l'élimination urique des 24 heures tombée au-dessous d'un gramme. On ne peut nier l'importance de tels chiffres, mais à eux

seuls, ils ne suffisent pas pour témoigner du trouble de l'uréogénie.

Il nous faut donc recourir à *l'étude des rapports urinaires.*

Etant donné que le foie, parmi ses nombreuses fonctions, possède une fonction uréogénique, il semble logique d'établir des rapports entre le taux de l'urée d'une part, et celui des substances azotées n'ayant pas été transformées en urée de l'autre. Sur la vue de ces rapports et en les interprétant, on pensait pouvoir évaluer le rendement physiologique du foie.

Ces rapports étaient possibles par l'examen des urines et par l'examen du sang. MM. N. Fiessinger et Ch.-O. Guillaumin ont montré comment les uns et les autres étaient difficiles à interpréter, et qu'il fallait tenter d'en corriger en quelque sorte l'imperfection, en étudiant tout particulièrement les rapports urinaires.

CHAPITRE II

LE RAPPORT AZOTURIQUE

Le plus ancien de ces rapports est le rapport azoturique qui se formule ainsi

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N Total}}$$

Il n'est pas d'analyse d'urine qui ne le calcule. C'est en 1884 que M. le Professeur Albert Robin introduisit en séméiologie le rapport de l'azote uréique à l'azoté totale.

A cette époque, on considérait l'urée comme un produit d'oxydation des protéiques, et par l'étude de ce rapport, on pensait apprécier le plus ou moins de perfection de cette oxydation. Ainsi est-ce sous le *nom de coefficient d'oxydation azotée,* que cette recherche nouvelle fut introduite en sémiologie. Par la suite, quand on crut avoir démontré que l'urée provient en grande partie de réaction d'hydrolyse et de synthèse, M. le Professeur Albert Robin adopta le terme de *coefficient d'utilisation azoté,* actuellement désigné sous le nom de *rapport azoturique,* qui a l'avantage de ne rien préjuger quant au mode de production de l'urée.

Ce rapport traduirait la perfection ou l'imperfection de la dégradation des matières protéiques, et, en général, on fait d'une valeur élevée de ce coefficient, le signe

d'une désassimilation plus parfaite des matières protéiques. Le but de la dégradation des matières protéiques étant, en effet, de ramener ces aliments à un état où le rapport du carbone à l'azote soit, comme dans l'urée, très bas. Les travaux de Ch. Bouchard ont mis en vive lumière le fait intéressant que moins l'azote urinaire emmène de carbone avec lui, plus le travail de désassimilation doit être considéré comme parfait.

Ce rapport présente de grandes oscillations qui sont très manifestes, tantôt au cours des variations alimentaires, tantôt au cours des manifestations pathologiques.

Sur dix soldats étudiés par Maillard et qui étaient soumis au régime mixte habituel, ce rapport a varié entre 70 et 87,3 %. Chez les sujets de Donzé et Lambling, les limites extrêmes ont été, en laissant de côté, un résultat unique de 91 %, 78,9 et 83,5 %. Les auteurs allemands s'en tiennent en général aux limites indiquées par G. von Noorden, et qui vont de 84 à 87 %. Ce rapport varie avec le régime : de 82,2 pour le régime mixte habituel, il est monté chez Bouchez à 91,4-91,9 pour le régime lacté. Dans l'ictère grave, nous voyons ce rapport descendre à 62 %.

La valeur de ce coefficient pour apprécier le rendement physiologique de la cellule hépatique, est très contestable.

On peut soulever contre cette valeur des critiques de plusieurs ordres, ainsi que l'explique très clairement notre maître, M. N. Fiessinger.

1° *D'ordre technique.* S'il est maintenant facile, grâce au xanthydrol et même à l'hypobromite bien utilisés,

de faire un dosage d'urée précis, il n'en est pas de même pour l'azote total. Ce dernier est toujours délicat. Les erreurs par défaut sont fréquentes, et plus particulièrement dans les urines chargées en glucose.

2° *D'ordre physiologique.* Pour deux raisons, d'abord les variations alimentaires sont telles qu'elles atteignent le taux des variations pathologiques, ensuite le taux de l'azote total englobe des substances qui, en totalité, ne peuvent intervenir à l'origine de l'urée, comme les nucleo-protéides, la créatinine, etc... Si bien que le rapport azoturique constitue un procédé très imparfait pour juger de l'état du fonctionnement hépatique.

CHAPITRE III

LES RAPPORTS D'IMPERFECTION URÉOGÉNIQUE

Nous avons vu plus haut, en étudiant le rapport azoturique, la valeur attribuée jadis à ce coefficient pour apprécier la perfection ou l'imperfection de la désassimilation des protéiques. Cependant, un coefficient même fortement diminué, n'est pas nécessairement le signe d'une dégradation moins parfaite de la molécule protéique, autrement dit, la preuve qu'une partie de l'azote plus grande que d'ordinaire, est restée sous la forme de produits moins simplifiés que l'urée.

En effet, il faut rechercher chaque fois ce qu'est devenue l'azote apparue en moins sous la forme d'urée. Habituellement à ce déficit d'azote uréique, correspond une augmentation d'azote ammoniacal, ce qui signifie, nous l'avons dit, que l'organisme a restreint sa production d'urée et qu'il a utilisé, en vue de se défendre contre une intoxication acide, l'ammoniaque ainsi devenue disponible.

D'ailleurs, différentes expériences montrent la réalité de ce phénomène. Ainsi, au cours du jeûne, où l'organisme est obligé de pourvoir à la neutralisation d'acides divers, acides sulfuriques et phosphoriques, provenant de la fonte des tissus et surtout d'acides acétoniques, résultant du jeûne hydro-carboné, on voit une di-

minution de l'azote de l'urée au profit de l'azote ammoniacal. Exemple :

Sur 100 *p. d'azote total, on en a trouvé :*

	Dans l'urée	Dans l'ammoniaque
Sujet normal (alimentation mixte moyenne)	82,3	5,5
Homme au 3e jour de jeûne (N.).	76	14
Le même au 4e — —	74	18
Jeûneur professionnel (Succi) au 23e jour de jeûne (B.)	58	29
Sujet avec inanition partielle prolongée (rétrécissement cicatriciel du pylore) (D.)	54	
Nourrisson au 3e jour de jeûne (L. et M.)		26

(*In Lambling*)

Ainsi, on constate que l'azote uréique qui manque dans les urines d'inanition, a été éliminé à l'état d'ammoniaque, c'est-à-dire sous une forme aussi simplifiée que celle qui représente l'urée. On ne peut donc dire que la désassimilation azotée ait été moins parfaite. D'ailleurs, on ne peut davantage dire que le foie s'est montré inférieur à sa tâche de producteur d'urée à partir de l'ammoniaque, car, s'il y a en plus de l'ammoniaque secrétée, ce n'est pas parce que le foie a été impuissant à en faire de l'urée, mais bien parce que cette base a servi à neutraliser un excès d'acides.

C'est en s'appuyant sur les considérations exposées plus haut, à savoir les variations réciproques de l'azote uréique et de l'azote ammoniacal, en dehors de toute

diminution du pouvoir uréogénique du foie, que M. Arthus, en 1908, et ensuite M. Maillard, en 1909, proposèrent *le rapport d'imperfection uréogénique* qui se formule :

$$\frac{\text{N. Ammoniacal}}{\text{N. uréique} + \text{N. Ammoniacal}}$$

Ce rapport fait intervenir l'ammoniaque, qui est ainsi que nous l'avons montré, un des stades de transformation de l'azote protéique en urée. Il part de cette idée que l'azote ammoniacal est entièrement uréifiable. Ainsi on écarte la présence des azotes puriques ou créatiniques qui interviennent dans l'évaluation de l'azote total dans le rapport azoturique.

Voici ce que dit Maillard lui-même des avantages que l'on peut tirer de son étude :

« La fraction de l'azote supposée primitivement ammoniacal qui a été transformée en urée :

$$\frac{\text{N. Urée}}{\text{N. Urée} + \text{N. Ammoniacal}}$$

« fournit donc une mesure de l'activité globale de l'organisme pour l'ensemble de ces trois phénomènes : « séparation réductive ou hydrolytique de l'ammoniaque, oxydation des acides gras, déshydratation du carbonate d'ammonium ».

« Mais, comme une même variation absolue devient « plus frappante sur un petit chiffre que sur un grand, « je préfère noter la contre-partie, c'est-à-dire la fraction de l'ammoniaque qui a échappé à la transforma-

« tion en urée déterminant ainsi un indice d'imperfec-
« tion uréogénique.

$$In = \frac{\text{N. Ammoniacal}}{\text{N. Urée} + \text{N. Ammoniacal}}$$

« Il restera à déterminer les limites des variations
« physiologiques possibles de ce coefficient, dont l'étude
« pourrait avoir un véritable intérêt pathologique en ce
« qui concerne le chimisme hépatique en particulier.
« Inversement, la contre-partie de ce rapport, c'est-à-
« dire le rapport :

$$\frac{\text{N. Urée}}{\text{N. Urée} + \text{N. Ammoniacal}}$$

« deviendrait, si l'on néglige la légère erreur provenant
« du dépôt de saturation des acides minéraux par les
« métaux, *un coefficient d'oxydation vraie*. Ainsi repa-
« raîtrait, sous une forme rajeunie, l'ancienne notion
« du coefficient d'oxydation sujette à des critiques sé-
« rieuses lorsqu'elle s'apliquait au rapport azoturique,
« considéré comme mesurant l'oxydation des albumines.
« Le nouveau coefficient véritable d'oxydation déter-
« miné, comme je l'indique, échapperait à ces critiques
« en ce sens qu'il mesurerait le pouvoir d'oxydation de
« l'organisme, non pas d'emblée sur les albumines, mais
« sur *les acides gras* ou chaînons carbonés voisins préa-
« lablement libérés ».

Ce rapport ne renferme pas l'azote pourtant éminemment uréogène des acides aminés. En 1908, on pensait que la proportion des acides aminés mélangés à l'urine était tout à fait négligeable. D'ailleurs, Maillard utilise

pour doser l'ammoniaque la méthode au formol de Ronchèse, qui dose également en même temps les groupements NH^2 des aminaux-acides : il fait simplement remarquer que ces dosages d'ammoniaque comportent une erreur par excès variant de 2 à 4 %.

L'indice d'imperfection uréogénique de Maillard prend une signification plus complète quand on y fait entrer aussi, en ajoutant au numérateur et au dénominateur le poids de l'azote des acides aminés qui représentent aussi comme l'ammoniaque de l'azote uréifiable mais non-uréifié.

C'est en 1912 que Lanzenberg, dans sa thèse, proposa son nouveau rapport, le rapport

$$\frac{\text{N. Ammoniacal} + \text{N. Aminé}}{\text{N. Uréique} + \text{N. Ammoniacal} + \text{N. Aminé}}$$

qui devient ainsi *un rapport d'acidose.*

Ce rapport montre que l'absence de transformation de l'ammoniaque peut résulter non seulement d'une imperfection de l'uréogénie hépatique, mais d'une fixation de cette ammoniaque pour saturer les acides en excès du milieu intérieur.

Pour M. le Professeur M. Labbé, les rapports de Maillard-Lanzenberg s'expriment de la même façon :

$$\frac{\text{N. Titrable au Formol}}{\text{N. Titrable au formol} + \text{N. Uréique}}$$

et doivent être confondus ensemble.

Enfin récemment, en 1921, par suite d'une modifica-

tion de technique due à Derrien et Clogne, le rapport se résume dans la formule :

$$\frac{\text{N. Formol}}{\text{N. Hypobromite}}$$

L'azote-formol est l'azote ammoniacal et aminé, l'azote hypobromite des urines non déféquées comprend l'azote de l'urée et des sels ammoniacaux.

Sa valeur normale pour un individu mis au régime mixte est de 6, mais le régime lacté les abaisse à 3 ou 4, le régime carné les élève. Quant au jeûne, il les porte au-dessus de 10, même à 15, à des taux voisins de celui des grandes insuffisances hépatiques.

Dans le tableau indiqué plus haut (tableau In. Lambling), la valeur de ce coefficient au troisième jour du jeûne est de 15,5 : ce qui veut dire que sur 100 parties d'azote descendues jusqu'à l'état d'ammoniaque, il y en a 15,5 qui n'ont pu être employées à la production de l'urée, parce qu'elles ont été saisies par des acides et surtout par des acides organiques que le sujet n'a pas réussi à brûler.

Quelle valeur faut-il attribuer à ces rapports ?

On ne peut nier leur utilité, et MM. Noël Fiessinger, Ch.-O. Guillaumin et Walter les ont employés au cours de leurs nombreuses recherches. Ils mettaient leurs malades au régime lacté facile à équilibrer.

De même récemment, MM. Pissavy, Wahl et R. Monceaux, dans un étude sur « le métabolisme des tuberculeux et les données pratiques qui en découlent » se sont

servis utilement de ces rapports. Nous ferons certaines restrictions quant à la méthode qu'ils ont employée en ce qui concerne le prélèvement des urines. Monceaux, dans son travail sur l'étude du métabolisme protéique dans la tuberculose pulmonaire, a fait de nombreuses recherches, au cours desquelles il a utilisé ces rapports azoturiques. Il a tenté de prouver, en s'appuyant sur les résultats obtenus, le trouble important de la fonction uréogénique. Il s'est adressé à diverses catégories de tuberculeux après les avoir examinés cliniquement et après avoir pris connaissance du stade de l'évolution de leur bacillose.

Dans nos recherches avec notre maître N. Fiessinger, nous avons insisté sur le fait qu'il convenait de faire des recherches chimiques, dans le but d'établir un rapport auquel on puisse accorder quelque créance, sur des urines fraîchement émises de deux heures en deux heures, par exemple.

Monceaux a traité des urines de 24 heures, urines forcément soumises à des putréfactions. D'ailleurs, il semble implicitement admettre une part d'erreur dans ses recherches, reconnaissant « qu'il n'est pas possible d'avoir beaucoup plus de précision sur les malades d'hôpital ».

Cependant, nous avons été étonnés nous-mêmes du bouleversement des résultats provoqués par la seule modification du régime. De même, selon le moment de la journée, ces coefficients subissent de grandes variations. Le régime végétarien qui rend les urines alcalines, abaisse ce rapport à 2 ou 3 %. Si on donne à un sujet du bicarbonate de soude, on constate qu'en même temps

que son urine devient alcaline, l'ammoniaque s'abaisse jusqu'à quelques centigrammes par litre, et les rapport précédents tombent parfois à 1 %.

M. le Professeur Labbé critique également ce rapport en insistant sur le fait que, bien que légitimes, les résultats qu'il donne sont souvent erronés. Ainsi, certains malades qui présentent une forte ammoniurie, offrent un rapport azoturique normal. Il pense d'ailleurs que les rapports Maillard-Lanzenberg, qui n'en font qu'un seul, ont été établis sur une donnée fausse. Pour le Professeur Labbé, l'azote ammoniacal n'est pas seulement tout l'azote uréifiable. Il faut tenir compte de l'azote de l'acide urique et peut-être de la créatinine. En tous cas, il y a l'azote des polypeptides ou azote colloïdal, indialysable, plus voisin de l'azote albuminoïde que les précédents, et qui est parfaitement transformable en urée. Derrien a rendu plus physiologique ce rapport en supprimant l'azote formol dans le dénominateur, et c'est dans la formule

$$\frac{\text{N. Formol}}{\text{N. Hypobromique}}$$

que se résumeraient jusqu'ici les rapports d'imperfection uréogénique.

Il convenait, étant donné l'inconstance des résultats obtenus jusqu'ici, d'orienter à nouveau les recherches.

L'AMMONIURIE RÉNALE

C'est à ce moment qu'une découverte nouvelle fut faite par Nash et Benedict, à savoir *l'origine rénale de l'am-*

moniaque urinaire. Ils apportèrent à l'appui de cette thèse trois arguments :

1° L'ammoniaque n'existe dans le sang qu'à l'état de traces ;

2° La néphrectomie double et la ligatures des uretères n'amènent pas une rétention d'ammoniaque dans le sang ;

3° Le sang de la veine rénale est plus riche en ammoniaque que celui d'une partie quelconque du système vasculaire, en particulier de l'artère rénale.

En 1922, MM. L. Ambard et Schmidt appuient cette thèse et montrent que la mise en liberté de l'ammoniaque au niveau des reins se fait aux dépens de l'urée. Ils étudient ces phénomènes à la lumière des constantes ammonio et uréo-secrétoires et montrent que l'ammoniurie peut être réduite considérablement sans que le taux de l'ammoniémie subisse la moindre altération, et ceci par la seule administration par la bouche de douze grammes de bicarbonate de soude.

De nombreux auteurs : Bigwood, Bisgaard, Noerwig confirmèrent depuis les recherches de Nash et Benedict.

Dans quel but se fait-il au niveau du rein une formation d'ammoniaque ?

C'est évidemment pour économiser la réserve alcaline du sang. Ainsi que l'exprime très clairement Ambard en étudiant un phénomène intéressant, qui doit se passer vraisemblablement autour des tubes urinifères au moment de l'élimination des ions de certains acides organiques, l'élimination de l'ammoniaque serait une conséquence directe de l'acidose.

Mais que vont devenir alors les rapports azoturiques

précédemment étudiés qui font tous intervenir l'azote ammoniacal, si l'ammoniaque urinaire est d'origine rénale ?

Après lecture des travaux modernes, nous étions en droit de penser que ces rapports perdaient toute leur valeur comme mode d'exploration fonctionnel hépatique.

Mais en étudiant de plus près et en reprenant en détails les données du problème, et surtout en s'appuyant sur les constatations chimiques faites au cours des grandes insuffisances hépatiques, nous verrons que, dans des conditions analogues de régime, le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard ou le rapport Derrien-Clogne s'élève en proportion de la gravité de l'atteinte hépatique.

Au cours de certaines grandes insuffisances hépatiques, il peut se produire, ainsi que l'a montré M. le Professeur Labbé, une véritable acidose par dérivés cétoniques et cétogènes, de là, au cours de cette élimination rénale d'acides, la nécessité d'une libération d'ammoniaque par le rein. L'ammoniurie n'est ainsi qu'une conséquence secondaire de l'insuffisance hépatique. Ce n'est pas de l'ammoniaque intransformée, mais de l'ammoniaque libérée. Ainsi, dans ces cas indiqués, l'élévation des rapports azoturiques traduira un processus d'acidose, et la valeur de ces rapports comme mode d'exploration fonctionnelle hépatique n'a de valeur que dans les grandes insuffisances hépatiques au régime lacté.

Pour les petites insuffisances hépatiques les éliminations acides urinaires ne sont pas d'un ordre suffisamment élevé pour qu'on puisse accorder la moindre confiance à ce procédé d'exploration.

Mais ainsi que le dit le professeur M. Labbé, ces constatations sur l'origine rénale de l'ammoniaque ne doivent pas faire négliger la fonction uréogénique du foie, il suffit de se rapporter aux expériences de Neucki et Pawlow après fistule d'Eck. Dans la grande insuffisance hépatique avec lésions graves du foie sans acidose (ni cétose, ni diminution de la réserve alcaline), on note, d'après les observations du professeur Labbé, de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie.

Ces faits nous confirment dans l'opinion que l'on peut tirer d'utiles renseignements de l'étude des rapports uréogéniques urinaires.

CHAPITRE IV

LA CORRECTION PAR LE P. H.

Notre maître, M. N. Fiessinger en collaboration avec MM. Ch.-O. Guillaumin et H. Walter se sont demandés comment on pourrait remédier aux incertitudes du coefficient Maillard-Lanzenberg ou de ses dérivés : rapport Derrien-Clogne.

Ils ont proposé d'utiliser à leur place *un coefficient ammoniacal corrigé en fonction du p. H.*

Dans quel but ont-ils proposé ce nouveau coefficient?

Il faut savoir que, dès 1911, bien avant que fut démontrée l'origine rénale de l'ammoniaque urinaire, Hasselbach avait constaté l'existence d'une relation constante entre l'acidité ionique et le rapport

$$\frac{\text{N. Ammoniacal}}{\text{N. Total}}$$

Pour un sujet donné, sujet normal, si l'on examine les diverses urines qu'il émet, on constate un fait remarquable à savoir : que, quelles que soient les variations de l'acidité ionique et ces variations sont souvent très notables, plus l'urine est acide, plus l'ammoniaque est sécrétée en abondance. Il est donc possible de faire

des comparaisons entre les sujets différents si l'on ramène le rapport

$$\frac{\text{N. Ammoniacal}}{\text{N. Uréique}}$$

par le calcul à ce qu'il serait pour une acidité ionique type prise arbitrairement par Hasselbach égale à p. H. = 5,8 (qui est celle de l'acidité moyenne urinaire d'un sujet mis au régime carné végétarien).

Le rapport ainsi modifié est le coefficient ammoniacal réduit de Hasselbach.

QUEL EST L'AVANTAGE QUE PRÉSENTE UN RAPPORT AINSI MODIFIÉ ?

C'est que quelles que soient les modifications auxquelles sont soumis les malades, quelles que soient les médications alcalines ou acides, exception faite pour elles qui influent sur le métabolisme en général, ce rapport se maintiendra fixe pour un sujet déterminé et traduira une période bien nette de son état.

Chez le sujet normal, ce rapport varie entre 3 et 5,5 %. Telle est la conclusion qui ressort des travaux de Bigwood.

Cependant ce coefficient présentera des variations.

Ainsi, en cas d'acidose, qui peut se manifester au cours du diabète, du jeûne, de la fièvre, du travail musculaire, de la grossesse, de l'insuffisance hépatique, nous verrons ce coefficient augmenté. Par contre, au cours des vomissements paroxistiques ou à la suite d'injection de bi-carbonate qui auront pour corollaire de l'alcalose, nous verrons ce même coefficient diminué. D'ailleurs, de grandes oscillations ont été notées dans la

courbe de ce coefficient. Dans ce cas, c'est qu'il existe un trouble important de la régulation ammoniacale.

Bisgaard, Noervig et leurs élèves l'ont noté dans l'épilepsie essentielle. Bigwood le signale dans la tétanie infantile, dans la tétanie parathyréoprive, dans la névrose traumatique, dans la constitution psychopathique, dans l'hystérie (Larsen), dans l'encéphalite épidémique, dans l'atrophie musculaire congénitale (Schroeder).

Schrœder, dans un but de simplification, a conseillé de calculer le coefficient à l'aide de la formule :

$$\text{C. Am} - \text{R.} = \text{C. Am} \times \frac{\text{(p. H. — 4,2)}}{1{,}6}$$

$$\text{C. Am} = \frac{\text{N. Ammoniacal}}{\text{N. Total}}$$

p. H. = l'acidité ionique.

MM. N. Fiessinger et Guillaumin conservent ces formules, mais préfèrent revenir à la technique proposée par Derrien et Clogne et placer au dénominateur l'azote titrable à l'hypobromite.

Pour l'azote total Hasselbach dosait au Kjeldalhl, Schrœder l'obtenait en suivant la méthode de Krogh, c'est-à-dire en observant l'azote titrable à l'hypobromite et en lui ajoutant une quantité fixe pour l'azote non dosé. Ces techniques prêtent à la critique.

Technique Fiessinger-Guillaumin.

L'urine est déféquée par 1/10e d'acétate de plomb, le volume correspondant à 1 centimètre d'urine est introduit dans un uréomètre d'Ambard, traité par 10 cc. d'hypobromite (formule Yvon). Le volume de gaz est

mesuré après cinq minutes d'agitation mécanique en présence de perles de verre. Le résultat est obtenu par comparaison avec le volume dégagé dans ces mêmes conditions par une solution titrée d'urée. Dans ces conditions, on calcule l'azote de l'urée plus l'ammoniaque qui, pour les raisons autrefois données par Maillard, semblent seuls physiologiquement intéressants.

Pour l'ammoniaque, nous conservons le dosage au formol de Ronchèse-Sorensen, au lieu de celle de Folin employée par Bigwood, Schrœder, et consistant à entraîner l'ammoniaque par aération en présence de Co3 Na2. Cette dernière méthode nous a donné autrefois des erreurs par défaut et nous estimons que les surcharges dues aux acides aminés titrés par le formol sont négligeables par rapport aux variations à percevoir.

LE COEFFICIENT AMMONIACAL CORRIGÉ DE MM. FIESSINGER ET GUILLAUMIN

Pour ces auteurs, la formule qui correspond à leurs conceptions s'exprime de la manière suivante :

$$\frac{\text{N. Formol}}{\text{N. Hypobromite}} \times (\text{pH.} - 4{,}2)$$

$$1{,}6$$

C'est avec ce coefficient que nous avons l'intention d'étudier les altérations physiologiques du foie, ce coefficient étant un témoin d'un état d'acidose, afin d'y trouver la preuve sûre du fonctionnement hépatique, il ne faudra l'utiliser qu'en dehors des causes extra-hépatiques d'acidose (jeûne, fatigue musculaire, fièvre, diabète ou grossesse).

CHAPITRE V

ÉTUDE DES VARIATIONS DU COEFFICIENT AMMONIACAL CORRIGÉ ET DU MAILLARD SOUS L'EFFET DES SURMENAGES

Nos recherches ont pour but d'étudier comment réagit un sujet normal et comment réagissent des sujets atteints de petites insuffisances hépatiques, comme les hépatites congestives, les hépatites avec subictère, les cirrhoses au début avant la phase ascitique ou avant toute stase portale. Dans ce but il faut utiliser les *épreuves provoquées* que nous nommons *méthode de surmenage hépatique* qui intéresseront surtout les fonctions parallèle à la fonction protéique ou la fonction protéique elle-même. Les fonctions parallèles auxquelles nous nous adresserons seront d'une part la fonction glycopexique, d'autre part la fonction thiopexique. Le trouble apporté à ces fonctions pourra amener dans certaines circonstances artificielles des perturbations de voisinage. Ce sont ces perturbations qui intéresseront la fonction protéique et se traduiront par des variations de coefficient de Maillard et du coefficient ammoniacal corrigé.

Surmenage par le sucre.

L'épreuve au miel, que Filinski avait proposé pour déclancher l'urobilinurie semble plus intéressante pour

étudier la fonction uréogénique d'une part et la fonction glycogénique de l'autre.

L'ingestion de 150 grammes de miel dont la composition est pour 80 % formée par un mélange de glucose et de lévulose constitue une facile épreuve de surmenage hépatique.

Technique. — Le malade que nous désirons explorer commence par uriner au réveil, puis à 8 heures prend 150 grammes de miel et deux tasses de thé ; les urines sont recueillies deux, quatre et six heures plus tard. Les urines du lever et celles de ces trois prises sont recueillies dans des flacons à large goulot, contenant 0,10 de cyanure de mercure et une couche de 1 à 2 centimètrese d'huile de vaseline neutre, ou de toluène. Le sujet urine directement dans les fiacons. L'examen est fait le jour même afin d'éviter toute variation du pH par départ de CO2. Le pH est mesuré par chromoscopie et comparaison à des solutions étalons (voir travaux antérieurs de Ch. O. Guillaumin). En même temps nous recherchons les sucres, l'urobiline et l'indoxyle.

Nous insisterons tout particulièrement sur la manière dont recueillons l'urine et sur le fait que tous les examens ont été faits sur des urines fraîchement émises plusieurs fois dans les 24 heures.

L'urine est neutralisée avec de la soude décinormale. On utilise deux ballons contenant l'urine, un des ballons servant de témoin. Le dosage se fait au formol qui libère d'une part de l'urotropine, d'autre part des acides : on dose ainsi l'azote des sels ammoniacaux et l'azote des acides aminés, l'indicateur est la phénolphtaléine. Le dégagement d'acides se dose à nouveau à l'aide de la

soude decinormale. Le passage définitif à la teinte rose est difficile à apprécier et c'est par comparaison avec le ballon témoin qu'on juge que l'opération est terminée.

Résultat. — On pensait avec Hasselbach que son rapport était constant, or il n'en est rien. Des observations que nous publions il ressort une conclusion bien nette, à savoir qu'il existe une variation du coefficient ammoniacal corrigé pendant les périodes digestives.

Chez des sujets ne présentant aucun signe d'insuffisance hépatique on note que la courbe de ce coefficient présente des modifications légères mais irrégulières allant de 4,4 au lever jusqu'à 5,6, 6 heures plus tard, il ressort d'autres observations qu'au cours des insuffisances hépatiques minimes, on note un abaissement précoce de ce coefficient survenant à la deuxième heure pour remonter à la quatrième heure. Nous avons observé ce fait chez des dyspeptiques à réaction congestive secondaire du foie.

Dans les insuffisances fonctionnelles incontestables, on note dans les heures qui suivent une élévation progressive et globale du coefficient avec un départ beaucoup plus haut entre 8 et 10 pour monter jusqu'à 14 et au-dessus. C'est ce que nous avons noté chez certains malades. Ainsi un malade qui présentait une hépatite hypertrophique congestive, avec foie dur, part de 3 pour monter à la quatrième heure jusqu'à 8. De même une hépatite hypertrophique dégénérative, avec subictère, part de 4 pour monter à 6,9. Dans une cirrhose hypertrophique sans ascite, avec subictère, le coefficient part de 10,5 pour monter 2 heures après à 14 et descendre ensuite pour se stabiliser à 12,5.

Surmenage par l'ingestion d'acétate d'ammoniaque

Gilbert et Carnot ont tenté de prouver un trouble de l'uréogénie hépatique en faisant absorber à des malades des doses d'acétate d'ammoniaque variant entre 4 et 6 grammes, c'est ce qu'ils nommèrent : *épreuve de l'ammoniurie provoquée*. Il semblait logique de penser que ce produit devait augmenter l'uréogénie hépatique. Les auteurs voulaient tirer des conclusions intéressantes concernant l'activité de la cellule hépatique. En fait le problème est beaucoup plus complexe car, ainsi que nous l'avons expliqué plus haut, l'ammoniaque urinaire ne traduit pas fatalement un trouble de l'uréogénie hépatique dont l'insuffisance laisserait comme résidu l'ammoniaque. Le facteur rénal intervient également depuis les travaux de *Nash et Bénédict* sur l'ammoniurie rénale. D'ailleurs les travaux *d'Ilgelrans et de Dehon* font ressortir qu'en dépit de lésions hépatiques très avancées révélées ultérieurement à l'autopsie, on constate que la production d'urée reste normale et que les sels ammoniacaux ingérés continuent, comme à l'état normal, à être transformés en urée. Ces résultats sembleraient montrer que les parties de la glande demeurées saines suffiraient longtemps pour fournir une dégradation à peu près normale des matériaux azotés.

Les recherches faites par *MM. N. Fiessinger, Olivier et Herbain* viennent confirmer ces constatations antérieures. Le coefficient ammoniacal corrigé de même que le coefficient de Maillard ne sont nullement influencés quelque soit l'état du parenchyme hépatique, par l'ingestion de 5 grammes d'acétate d'ammoniaque. Pour cette

étude, nous avons employé la même technique que pour l'épreuve au miel, technique exposée plus haut. L'absorption de 5 grammes d'acétate d'ammoniaque sous forme de potion se prenant « per os ». *Les résultats obtenus ont été les suivants :*

		MAILLARD	C.A.C.
Insuffisance ventriculaire	avant	6,5	6
gauche	2 h. après	7,4	7,4
Cancer de l'utérus.....	avant	7,7	7,8
	2 h. après	7,4	7,8
Cirrhose de Laennec....	avant	14	13
	2 h. après	16	13
Cirrhose hypertrophique	avant	14	13
avec ascite et subictère.	2 h. après	11	11
Cancer sigmoïde avec	avant	5,4	4,7
métastase hépatique...	2 h. après	5,3	4,9

La vue de ces résultats montre que l'ingestion de 5 grammes d'acétate d'ammoniaque ne modifie ni le coefficient ammoniacal corrigé, ni le coefficient de Maillard, quels que soient les individus auxquels nous nous sommes adressés, individus normaux ou malades.

L'acétate d'ammoniaque ne peut être considéré comme un agent de surmenage fonctionnel.

Surmenage par l'injection intraveineuse d'hyposulfite de soude.

A cette occasion nous rappelerons le rôle important joué par le foie dans le phénomène dit *de la conjugaison.* Vis-à-vis des toxiques le foie assume le rôle très important de les combiner et de les conjuguer à d'autres

éléments pour les rejeter par les urines. En ce qui concerne les substances azotées, le pivot de la conjugaison est en quelque sorte limité à un élément, le *soufre*. Ce soufre provient de nos protéiques alimentaires et dérive directement d'un acide aminé très important : *la cystine*.

Par des procédés d'oxydation successifs, ce soufre sera amené à l'état sulfurique et ainsi il servira à éliminer des bases minérales mais surtout des phénols venus des fermentations intestinales, soit de la décomposition de certains amino-acides. Les phénols corps toxiques sont transformés en phénylsulfates beaucoup moins toxiques et éliminés. Le professeur Albert Robin a beaucoup insisté sur l'intérêt du soufre sulfurique complètement oxydé qui représente environ 85 à 90 % du soufre total éliminé. Le reste est un soufre incomplètement oxydé, appelé aussi soufre neutre, constitué en grande partie par de la cystine. Pour évaluer ces rapports on peut formuler soit :

$$\frac{\text{S. Oxydé}}{\text{S. Total}} = 85 \text{ à } 87 \text{ (A. Robin)}$$

ou encore

$$\frac{\text{S. N. (incomplètement oxydé)}}{\text{S. T.}} = 16 \text{ à } 18$$

(Coefficient d'imperfection d'oxydation des soufres de F. P. Joly).

Ces rapports permettent de suivre l'état de déficience du foie.

Il existe entre le métabolisme des protéiques et celui du

soufre des rapports intimes et Bornstein a établi que la rétention du soufre marche de pair avec celle de l'azote, ce qui d'ailleurs jette une lueur singulière sur les travaux allemands qui attribuent les phénomènes nerveux de l'urémie à une auto-intoxication phénolique. Le fait de faire une injection d'hyposulfite de soude n'autorise pas à croire que nous surmenons par ce procédé les fonctions d'oxydation et de sulfo-conjugaison du foie. Au contraire les expériences de Hills et Lewis pratiquées, il est vrai, sur des composés organiques du soufre établissent que seul sont facilement oxydés lese corps contenant dans leur molécule le groupe : *mercaptan.*

Cependant vu les relations qui existent, comme nous l'avons dit plus haut, entre le métabolisme des protéiques et celui du soufre, nous avons pensé modifier les coefficients azoturiques par l'injection d'hyposulfite de soude.

Technique. — Le malade examiné, urine au réveil et ses urines sont jetées, il reste à jeun et 2 heures plus tard il urine à nouveau. Cette miction est conservée et sert à l'établissement d'un premier coefficient. Aussitôt apprès cette miction on pratique au malade une injection de 5 cc. d'une solution d'hyposulfite à 10 % et le malade restant à jeun on recueille les urines de 2 heures en 2 heures. Sur chaque échantillon on établit à la fois le coefficient ammoniacal corrigé et le coefficient Maillard.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

En étudiant ces résultats nous noterons que le coefficient ammoniacal corrigé se trouvera modifié du fait de l'injection d'hyposulfite de soude. En effet il va suivre une courbe ascendante. Chez les sujets ne présentant au-

cune affection hépatique, nous notons de légères modifications ; au contraire elles sont beaucoup plus accentuées, au cours de l'insuffisance hépatique, en particulier au cours des cirrhoses.

Nous jugeons qu'il est bon de faire une constatation importante. C'est que pour les trois séries d'expériences dites de surmenage fonctionnel, les variations obtenues dans les coefficients azoturiques au cours de ces érpeuves dépassent de beaucoup les causes d'erreurs et les variations observées dans le coefficient ammoniacal corrigé chez des sujets n'ayant pas subit ces épreuves. Toute chose égale d'ailleurs.

Tableau des résultats.

		MAILLARD	C.A.C.
Cirrhose hypertrophique...	avant	12	24
	après	13	26
		12	21
Cirrhose atropho-hypertro-	avant	10	14
phique avec ascite et ic-	après	17	22
tère		16	22
Cirrhose de Laennec.....	avant	12	16
	après	19	25
		16	23
Polynévrite éthylique	avant	18	22
	après	20	25
Péritonite à pneumocoques.	avant		6,1
	après		6,5
			6,6
Hémiplégie	avant	3,2	4
	après	3,7	4,6
		3,7	4,6

CHAPITRE VI

CRITIQUE DES RAPPORTS URINAIRES ET LEUR VALEUR

De nombreux griefs ont pu être relevés contre l'emploi de ces rapports urinaires pour apprécier la valeur fonctionnelle du foie. Les résultats sont, en effet, soumis à des erreurs qui proviennent d'une part de l'intervention du facteur rénal, d'autre part du rôle des tissus.

Le rein intervient pour retenir l'urée, notamment au cours des néphrites aiguës ou chroniques. Son rôle ne peut être négligé, car il agit en tant que filtre. La néphrite azotémique en est un excellent exemple. En effet, seul, l'élimination de l'urée peut être entravée sans changer celle des substances ammoniacales ou les amino-acides. De même, nous avons vu que sous l'effet de l'acidité sanguine, l'ammoniurie rénale intervient, et ce rôle a été bien mis en évidence depuis les travaux de Nash et Bénédict.

Au début de ce travail, nous avons signalé que certains auteurs (Folin et Donald Van Slike) admettent que, durant la traversée digestive, certains amino-acides passeraient dans le sang et arriveraient jusqu'aux tissus musculaires, qui constitueraient ainsi de véritables magasins de réserve. Toute la totalite ne serait pas utilisée, et une partie constituant l'excès reviendrait par retour au foie qui, à ce moment, les transformerait en urée. Il faut savoir que *l'uréogénie tissulaire* est parfaitement

possible, mais dans l'ensemble, ce facteur quantitatif est négligeable. Folin et Denis ont soutenu récemment que les tissus sont capables de réaliser la désamination et de produire de l'urée.

Le mode d'exploration par les urines est donc imparfait. L'idéal serait donc de s'adresser au sang et d'étudier ses modifications chimiques, et partant d'apprécier ainsi le fonctionnement de la cellule hépatique.

Cet examen est relativement facile en ce qui concerne le glucose, mais il se heurte à de nombreuses difficultés techniques en ce qui concerne le métabolisme des protéiques, *en raison des désalbuminations.* Il serait incontestablement plus scientifique ; en effet, il semble que par ce procédé on se mettrait à l'abri du facteur rénal. Cependant, les examens sanguins nécessiteraient des prises de sang répétées qui ne sont pas toujours faciles à obtenir. Certaines réserves peuvent être également faites quant à la valeur des différentes recherches faites sur le sérum sanguin.

Le facteur rénal interviendrait toujours, puisqu'à la suite des travaux sur l'ammoniurie rénale, nous savons que l'ammoniaque est plus abondante dans la veine rénale que dans l'artère rénale.

On pourrait étudier *les variations de la réserve alcaline du sang* enregistrées dans certaines insuffisances hépatiques témoignant de l'acidose, mais cette étude nécessiterait, comme nous l'avons dit, des prises de sang répétées toujours difficiles à obtenir.

La mesure de l'azote résiduel de Chauffard et Brodin, qui est le produit de l'azote total du sérum-N de l'urée = NR, peut être un test intéressant pour apprécier cer-

taines insuffisances hépatiques. Encore faut-il savoir interpréter les résultats. Evidemment, le taux de l'azote résiduel s'élève dans les grandes insuffisances hépatiques, mais cette augmentation peut également se produire à la période terminale de certaines néphrites azotémiques et au cours de certaines hypertensions artérielles. Cette étude est loin d'être définitive. Ce test n'est pas caractéristique de la grande insuffisance hépatique, et il faut savoir que dans la petite et dans la moyenne insuffisance hépatique, ce test n'est pas constant et fait souvent défaut.

Le coefficient azoturique du sérum sanguin a été également étudié en vue d'établi ces variations pour apprécier une insuffisance hépatique, mais le facteur rénal interviendra pour troubler ces résultats, donc on ne peut lui accorder aucune confiance.

L'élévation du coefficient amino-acidurique de M. Labbé et Bith ne traduit que les insuffisances sérieuses et ne serait d'aucune utilité pour apprécier les petites ou moyennes insuffisances.

Ainsi, en fait de métabolisme protéique, l'équilibre humoral tend à niveler les oscillations, tandis que dans l'urine, les corps excrétés subissent une concentration, donc une exagération des écarts.

Nous resterons donc attachés aux rapports urinaires dans l'étude des troubles fonctionnels de la cellule hépatique. Cette exploration urinaire doit être faite en série expérimentale pour saisir les oscillations de la fonction, et suivant leurs importances pour apprécier le mode de résistance de l'organe.

Dans l'ensemble, en pratique courante, les rapports

que nous étudions sont suffisants pour apprécier la grande insuffisance hépatique.

En effet, si nous nous rapportons au tableau « in Lambling » concernant les oscillations du rapport azoturique, nous voyons ces oscillations être d'une ordre suffisamment important dès qu'il y a cliniquement une altération hépatique importante.

De même, nous avons vu le coefficient de Maillard subir également des variations importantes en cas de lésions hépatiques notables.

Quant au coefficient ammoniacal corrigé, les tableaux de comparaison indiqués plus haut, quelles que soient les méthodes employées, nous donnent des variations également sensibles dans les cas pathologiques.

CONCLUSION

1° Jusqu'à ces derniers temps, les rapports azoturiques utilisés par la chimie médicale se résumaient dans l'ancien rapport de Robin,

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N total}}$$

et dans le rapport plus récent de Maillard :

$$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N uréique} + \text{N ammoniacal}}$$

modifié par Lanzenberg en 1912.

Ce dernier établit son rapport dit d'acidose

$$\frac{\text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}{\text{N uréique} + \text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}$$

2° De nombreuses critiques ont pu être formulées très justement contre la valeur scientifique de ces rapports pour apprécier un trouble du métabolisme protéique, critique, tant d'ordre technique que d'ordre physiologique. Il faut faire intervenir le rein qui joue un rôle important en tant que producteur d'ammoniaque, et qui retient l'urée.

3° De là l'idée d'utiliser un rapport corrigé en fonction de l'acidité ionique, car depuis longtemps Hasselbach avait remarqué qu'il existe une relation constante entre l'acidité ionique et le rapport N ammoniacal sur

N total. *C'est le coefficient ammoniacal corrigé* de MM. N. Fiessinger, Ch.-O. Guillaumin et H. Walter.

4° Nous avons employé avec ces auteurs une méthode en vue de mettre en évidence les oscillations subies par le coefficient ammoniacal corrigé dans le cas où nous surmenons la fonction protéique. Notre méthode, qui comporte de nombreuses réserves, agit en surmenant des fonctions parallèles, fonctions de voisinage de la fonction protéique.

5° Les résultats nous ont montré que malgré leurs inconstances, les oscillations étaient inférieures aux oscillations pathologiques et étaient suffisantes pour apprécier une insuffisance hépatique certaine.

Vu :

Le Doyen, ROGER.

Le Président de thèse, TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons fait, dans ce travail, de nombreux emprunts au livre du Docteur Fiessinger, agrégé, et du Docteur Walter : *L'Exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique.*

ARTHUS. — *Précis de chimie physiologique.* Masson. Paris, 1918.

AMBARD et SCHMIDT. — *De la formation de l'ammoniaque urinaire au niveau du rein.* Archives des Maladies des reins et des organes génitaux urinaires. T. I, N° 2, 1er oct. 1922, pp. 196, 210.

BIGWOOD. — *Le rôle de sécrétion rénale de l'ammoniaque dans le mécanisme de la régulation de l'équilibre physico-chimique.* Bruxelles Médicale, N° 1, 1er nov. 1923, pp. 2, 13.

BITH. — *L'amino-acidurie.* Thèse, Paris, 1913.

BRODIN. — *Les variations de l'azote résiduel du sérum sanguin.* Thèse, Paris, 1913.

CLOGNE R. — *Contribution à l'étude d'un coefficient azoté urinaire simple et pratique.* Société de Pathologie comparée, Janvier 1921.

DAUPHIN. — *Contribution à l'étude de l'azote colloïdal urinaire.* Thèse, Paris, 1913, N° 5.

FIESSINGER N. et CLOGNE. — *La fonction du foie dans le métabolisme protéique.* « Journal Médical Français », février, 1922, p. 64.

FIESSINGER N., GUILLAUMIN et WALTER. — *Les rapports azoturiques, leur valeur pour l'exploration fonctionnelle du foie. Le coefficient ammoniacal corrigé.* « Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux », 21 mai 1915, N° 17, pp. 760 à 768.

FIESSINGER N., OLIVIER et HERBAIN. — *Des variations des coefficients azoturiques : coefficient de Maillard et coefficient ammoniacal corrigé par le surmenage des fonctions hépatiques autres que la fonction protéique à l'état normal et à l'état pathologique.* « Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux », novembre 1926.

FIESSINGER et WALTER. — *L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique.*

GARNIER M. — *Le diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire.* « Journal Médical Français », février 1922, p. 52.

HUGOUNENCQ. — *Précis de Chimie physiologique et pathologique.* Paris, Doin, 2e édition.

JOLY P. — *Contribution à l'étude du soufre urinaire.* Thèse, Paris, 1920.

LABBÉ M. — *Insuffisance hépatique et acidose.* « Journal Médical Français », février 1921.

LABBÉ M. — *A propos de la communication Fiessinger, Guillaumin et Walter.* « Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux », N° 17, 21 mai 1925, p. 768.

LABBÉ M. et DAUPHIN R. — *La signification de l'azote colloïdal urinaire.* « Annales de Médecine », 1918, tome V, N° 4.

LABBÉ M. et BAUMGARTNER. — *Acidose et insuffisance hépatique.* Société Médicale des Hôpitaux, 13 mai 1914.

LABBÉ M. et NERVEUX. — *L'acidose.* Rapports au 18e Congrès de Médecine, Nancy, 16, 19 juillet 1925, p. 176.

LAMBLING. — *Précis de Chimie biologique.* Paris, 1920.

MAILLARD. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale,* tome X, p. 1029. 1908, et tome II, p. 205, 1909.

LANZENBERG. — Thèse de Paris, 1912.

MONCEAUX. — *Le métabolisme protéique dans la tuberculose pulmonaire.* Thèse, Paris, Legrand, 1924.

NASH Thomas P. et BENEDICT Stanley R. — *The ammonia content of the blood and its bearing on the mecanism of acid neutralisation in the animal organism.* « The Journal of Biolog. Chemistry, 2 octobre 1921, tome XLVIII, pp. 463, 469.

ODDO J. — *L'azote résiduel.* Thèse, Paris et « Gazette des Hôpitaux », 1920, N°s 94, 96.

PISSAVY A, WAHL Bernard S., et MONCEAUX. — *Le métabolisme des tuberculeux et les données pratiques qui en découlent.* « La Semaine des Hôpitaux de Paris », 17 avril 1925, N° 16, pp. 348, 354.

ROGER H. — *Physiologie normale et pathologique du foie.* Paris, 1922.

ROBIN Albert. — *Sur le coefficient d'utilisation azotée ou rapport azoturique.* Passim dans divers Mémoires et particulièrement leçons de clinique et de thérapeutique médicale, 1887.

ROBIN Albert. — *Le coefficient d'oxydation du soufre.* Le Diabète, « Gazette Médicale de Paris », 1889.

SCHROEDER Georges L. — *Sur une technique simplifiée pour la réaction de régulation ammoniacale de Hasselbach-Bisgaard.* « L'Encéphale », 19e année, N° 3, mars 1924, pp. 178, 183. — *Résultats cliniques de l'examen de la régulation ammoniacale de l'urine.* Idem, 20e année, N° 3, mars 1925, pp. 159, 173.

WALTER Henry. — *Du rythme fonctionnel du foie.* Thèse, Paris, 1924.